



TITLE:

ショウジョウバエの侵害感覚系における発火頻度の変動を介した情報処理機構の解析( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

小野寺, 孝興

---

CITATION:

小野寺, 孝興. ショウジョウバエの侵害感覚系における発火頻度の変動を介した情報処理機構の解析. 京都大学, 2018, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2018-03-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21223>

RIGHT:

(続紙 1)

京都大学	博士 (生命科学)	氏名	小野寺 孝興
論文題目	ショウジョウバエの侵害感覚系における発火頻度の変動を介した情報処理機構の解析		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>感覚神経は、受容した外界の刺激を電気信号へと変換する。その信号は下流回路へと伝達され、中枢神経系の情報処理を介して、適切な応答を引き起こす。一般的に、感覚神経は、刺激の強度を発火頻度の大きさに変換する (Rate coding)。しかし、申請者らは以前に、ショウジョウバエ幼虫の高温受容性の感覚神経 (Class IV neuron) の活動記録から、熱刺激の強度が発火頻度の変動を伴った “Burst-and-pause型の発火パターン” へと変換される現象を見出していた。そして、この特異な発火パターンが、機能的な信号として下流に伝達され、忌避行動を制御するという仮説 (Fluctuation coding 仮説) を立てていた。申請者はこの仮説を実証すべく、その発火パターンが生み出される分子機構を明らかにしながら、それが機能的な信号として下流回路に読み出され行動にまで影響を及ぼすかを調べている。</p> <p>前半部では、Class IV neuronにおけるBurst-and-pause型の発火パターンの生成機構を調べている。Ca<sup>2+</sup>動態と発火の同時記録をおこなうことで、この発火パターンがL型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル (L-type VGCC) に依存することを明らかにした。また、29個のK<sup>+</sup>イオンチャネルの候補から電気生理学的スクリーニングによって、small conductance Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> (SK) channelがPause期間とBurst-and-pauseの回数を制御していることを明らかにした。これら2種のイオンチャネルをそれぞれノックダウンすると、前者では幼虫の熱忌避行動の割合が低下し、後者では忌避行動の割合が増加した。これらの行動レベルの変化は、Burst-and-pause型の発火パターンが忌避行動を促進させる信号として機能することを示していた。</p> <p>後半部では、Class IV neuron下流の神経回路におけるBurst-and-pause型の発火パターンの読み出し機構を調べている。具体的には、Class IV neuronの活性化を光遺伝学的に操作した際に、忌避行動を調節する一対の介在神経細胞 (Goro neuron) のCa<sup>2+</sup>動態を観測している。その結果、Class IV neuronの発火頻度の変動回数が異なる活性化に対して、Goro neuronのCa<sup>2+</sup>応答の大きさが劇的に異なることを明らかにした。加えて、Class IV neuronの発火頻度の回数の増加は、惹起する忌避行動の発生確率も増加させた。</p> <p>以上の結果から、申請者はClass IV neuronを起点とするショウジョウバエ感覚系の情報処理メカニズムにおいて、Rate codingに加えてFluctuation codingが適用されていることが強く支持されたと考えている。そのうえで、発火頻度の変動回数が高い強度の熱刺激を変換した信号であり、それが忌避行動を促進させるという感覚情報処理モデルを提案している。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

一次感覚神経におけるコーディング機構はRate codingが一般的である。しかし、発火頻度の上限値の問題から、Rate codingでは極めて高い刺激強度を機能的な信号に変換できないことが推測される。そこで申請者は、ある種の感覚神経はRate codingとは異なる他のコーディング機構を備えているのではないかと考えた。申請者は、Class IV neuronと呼ばれるショウジョウバエ幼虫の侵害感覚ニューロンにおいて高温刺激時に「Burst-and-pause型の発火パターン」が発生することに着目した。そして、この特徴的な発火頻度の変動をともなった発火活動が熱忌避行動を亢進させるFluctuation coding仮説を立て、その実証をおこなった。

前半部では、申請者はBurst-and-pauseパターンの生成機構の解明に取り組んだ。薬理学と遺伝学の双方のアプローチから、L型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネル(L-type VGCC)がBurst-and-pauseパターンに必要であることを明らかにした。このL-type VGCCの阻害下ではBurst-and-pauseパターンが消失し、一様な連続的発火が生じていた。また、29個のK<sup>+</sup>チャネル遺伝子の各々をノックダウンしたClass IV neuronから精確な電位記録をとるスクリーニングをおこなった。合計280におよぶ多数の神経細胞からデータを取得し、5つのK<sup>+</sup>チャネル遺伝子を制御因子の候補として絞り込んだ。そして、最終的にSKチャネルがPause期間を生成し、またBurst-and-pauseパターンの回数を制御することを明らかにした。さらに申請者は、遺伝子ノックダウンで変化した発火パターンが幼虫の忌避行動に及ぼす影響を調べるために、1個体ごとに熱刺激を与えて忌避行動を定量化した。その結果、L-type VGCCノックダウンは忌避行動の割合を減少させるのに対し、SKノックダウンではその割合が増加した。以上の神経細胞の発火パターンと個体の忌避行動の比較から、Burst-and-pauseパターンが忌避行動の亢進信号であることが支持された。

後半部では、申請者はClass IV neuronの下流神経回路におけるBurst-and-pauseパターンの読み出し機構を調べた。まず、光遺伝学的操作によってClass IV neuronの活性化を誘導したところ、Rate codingの指標である発火総数や最大発火頻度に変化をもたらさずに、Fluctuation codingの指標である発火頻度の変動回数を制御することに成功した。次に、この条件下で、忌避行動を調節する介在神経細胞であるGoro neuronのCa<sup>2+</sup>動態を記録した。その結果、Class IV neuronの発火頻度の変動回数が異なる活性化に対して、Goro neuronのCa<sup>2+</sup>応答の大きさが劇的に異なることを明らかにした。よって、Class IV neuronの下流神経回路において、発火頻度の変動回数は、発火頻度そのものとは区別されて読み出されていることが示された。

以上の発表を踏まえ、Burst-and-pauseパターンが他の神経細胞でも普遍的に存在する可能性や、Pause期間がもつ神経生理学的または情報論的な意義、Class IV neuronとその下流ニューロンの発火応答を同時記録する試みの重要性、そして光遺伝学的操作の更なる改良の余地などについて議論した。

本論文の全編を通して、生命科学に関する優れた研究能力と高度で幅広い学識が示されている。そして、先行研究では示されていなかった、生命科学の理解・発展に寄与する発見と概念が含まれており、論理的かつ一貫性をもって記述されている。よって博士(生命科学)の学位論文として価値あるものと認めた。

平成30年1月22日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。(ただし、学位規則第8条の規定により、猶予期間は学位授与日から3ヶ月以内を記入すること。)

要旨公開可能日： 年 月 日